

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-506048

(P2000-506048A)

(43) 公表日 平成12年5月23日 (2000.5.23)

(51) Int.Cl.

識別記号

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 B 5/145

A 6 1 B 5/14

3 1 0

G 0 1 N 21/27

G 0 1 N 21/27

B

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願平9-531798
(86) (22) 出願日 平成9年2月25日 (1997.2.25)
(85) 翻訳文提出日 平成10年9月3日 (1998.9.3)
(86) 国際出願番号 PCT/US97/02824
(87) 国際公開番号 WO97/32521
(87) 国際公開日 平成9年9月12日 (1997.9.12)
(31) 優先権主張番号 08/611, 912
(32) 優先日 平成8年3月6日 (1996.3.6)
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), CA, JP

(71) 出願人 アボット・ラボラトリーズ
アメリカ合衆国、イリノイ・60064-3500、
アボット・パーク、アボット・パーク・ロ
ード・100、チャド・0377/エイ・ビー・
6・デュー2

(72) 発明者 コスタ、ゲリー・エム
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガー
ニー、アシユウツド・レイン・5377

(72) 発明者 エルストローム、チュアン・エー
アメリカ合衆国、イリノイ・60044、レイ
ク・ブラフ、ウエスト・サンクチュアリ・
レイン・12780

(74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物化合物の後続監視のための校正

(57) 【要約】

非電離放射線を使用して個体の皮膚を透過させる生物化合物の非侵襲的測定に備えて個体を校正する方法を提供する。この方法では、吸収及び透過データへの1種以上の皮膚パラメータの寄与を測定し、生物化合物のその後の非侵襲的測定をパラメータの寄与について補正する。

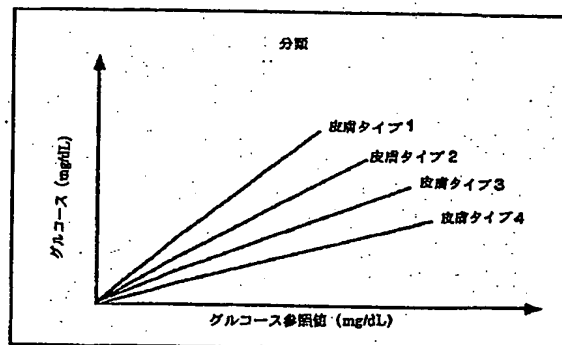


Figure 1

【特許請求の範囲】

1. 個体の皮膚を透過させる生物化合物の非侵襲的測定に備えて個体を校正する方法であって、非侵襲的測定への1種以上の皮膚パラメーターの寄与を測定し、生物化合物のその後の非侵襲的測定における前記1種以上の皮膚パラメーターの寄与を補正することを特徴とする前記方法。
2. 皮膚パラメーターがメラニン、メラニン以外の色素、皮膚厚み、水分、脂肪分、温度及び血流量から選択される請求項1に記載の方法。
3. 皮膚パラメーターがメラニンである請求項2に記載の方法。
4. 生物化合物がグルコース、ヘモグロビン、脂質、コレステロール又はタンパクから選択される請求項1に記載の方法。
5. 生物化合物がグルコースである請求項4に記載の方法。
6. 生物化合物の非侵襲的測定手段が非電離放射線である請求項1に記載の方法。
7. 皮膚パラメーターがメラニンである請求項6に記載の方法。
8. 非電離放射線の吸収及び透過へのメラニンの寄与がメラニンの吸収係数と散乱係数を測定することにより決定される請求項7に記載の方法。
9. メラニンの吸収係数と散乱係数がメラニンの乱反射又は周波数範囲測定を使用して決定される請求項7に記載の方法。
10. 生物化合物がグルコースである請求項9に記載の方法。
11. 非侵襲的測定の直前に生物化合物の補正を実施する請求項1に記載の方法。
12. 生物化合物の補正を機器に記憶させる請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

生物化合物の後続監視のための校正

発明の技術分野

本発明の技術分野は生物化合物の非侵襲的測定である。より詳細には、本発明は皮膚パラメーターの校正測定を使用するこのような非侵襲的測定の補正に関する。

発明の背景

対象で生物学的に重要な化合物を測定する方法として、多数の非侵襲的検出方法が存在する。一般に、これらの方法は対象の身体の一部に非電離放射線を照射し、吸光度、反射率又は透過率に及ぼす化合物の効果を測定する。このような既存の全非侵襲的方法において、照射する反射／透過非電離放射線は対象の皮膚を通過しなければならない。

既存方法のうちで、皮膚パラメーターによる非電離放射線の吸光度、反射率又は透過率の変動を校正し、これを使用して生物学的に重要な化合物の測定を補正する方法を提供するものは皆無である。皮膚パラメーターによる変動は遺伝及び環境因子に起因すると考えられ、これらの因子は所与の対象毎に異なる

だけでなく、同一個体でも経時的に変化し得る。

生物化合物の非侵襲的測定の校正及び補正方法として2つのアプローチが提案されている。第1のアプローチはグルコースの検出を目的としており、組織内測定値をグルコース耐性試験からの全血試料と相関させることにより各対象を個々に校正することを提案している。

第2のアプローチは汎用校正システムを目的としている。この第2のアプローチは、十分多数の校正測定を実施して単一（汎用）校正線を作成することにより全対象変動を解明するという前提に立っている。しかし、汎用校正線が侵襲的測定法で現在達成されるレベルまで個々の変動を小さくするとは考えられない。

そこで、生物化合物の非侵襲的検出に使用する正確で効率的で使用し易い校正及び補正方法を提供することが引き続き必要とされている。

図面の簡単な説明

図1は侵襲的参照方法により測定した参照グルコース値(y軸)を非侵襲的方法により測定したin vivoグルコース値(x軸)の関数として示す。皮膚タイプ毎に別の校正線を使

用している。

図2は侵襲的参照方法により測定した参照グルコース値(y軸)を示し、X軸は非侵襲的方法により測定したin vivoグルコース値を示す。点線は線形回帰又は成分回帰又は同様の統計法により測定した場合の校正線の周囲の変動を示す。

発明の要約

本発明は、個体の皮膚を透過させる生物化合物の非侵襲的測定に備えて個体を校正する方法を提供し、非侵襲的測定への1種以上の皮膚パラメーターの寄与を使用し、生物化合物のその後の非侵襲的測定を前記1種以上の皮膚パラメーターの寄与について補正する。好ましい皮膚パラメーターはメラニン又は他の色素(例えばヘモグロビン)、皮膚厚み、水分及び血流量であり、メラニンが最も好ましい。好ましい方法はグルコースの非侵襲的測定へのメラニン又は他の色素(例えばヘモグロビン)の寄与の補正である。この態様では、メラニンの吸収係数と散乱係数を測定することにより、非電離放射線の吸収及び透過へのメラニンの寄与を測定する。メラニン又は他の色素(例えばヘモグロビン)の吸収係数と散乱係数は、メラニン又は他の色素(例えばヘモグロビン)の乱反射又は周波数範囲測定を

使用して測定するのが好ましい。

本発明の方法は、生物化合物の非侵襲的測定の直前に使用するのが最も好ましい。あるいは、本発明の方法を装置又は計器に例えば「工場校正」として記憶させてもよい。

好適態様の詳細な説明

「分析物」、「生物学的に重要な化合物」又は「生物化合物」なる用語は、定量的又は定性的測定を所望され得る臨床及び／又は医療、環境又は産業上重要な

任意の化学又は自然化合物を意味する。生物学的に有用な具体的分析物又は成分の例は周知であり、グルコース、ヘモグロビン、脂質、コレステロール、タンパク等の臨床的に重要な分析物が挙げられる。他の分析物は当業者に自明である。好ましい生物化合物はグルコースである。

「皮膚パラメーター」なる用語は、該当生物化合物の相関誤差に関連する特徴を意味する。相関誤差計算に関連することが知られているか又はそう考えられている皮膚パラメーターとしてはメラニン含量、色素（例えばヘモグロビン、ビリルビン、カロテノイド、アミノ酸）、皮膚水分、脂肪分、温度、皮膚品質、血流量、皮膚弾性、毛包、皮脂腺、浸透性、タンパク及び

皮膚厚みが挙げられるが、これらに限定するものではない。

本発明の1つの目的は、個体を皮膚タイプに分類した後、非侵襲的光学分析物測定と参照分析物測定の相関誤差を最小にするためのアルゴリズムへの入力データとして特徴的皮膚パラメーターを提供するために有用な装置及び方法を提供することである。本発明の方法は、例えば個体皮膚の表面の任意の該当領域におけるメラニン含量、皮膚厚み及び皮膚品質を使用して個体の光学特徴を取り込み、その後の非侵襲的検出に備えてこれらの確定特徴をもつものとして個体を分類する。データは例えば校正目的（非侵襲的検出用輻射源の必要な出力レベルを決定）又は検出信号を補償するために使用することができる。

皮膚パラメーターには相関に有意即ち一次的効果をもつものと二次的なものがあるが、本明細書に記載する誤差最小化ステップはグルコースの測定に関してこれらのパラメーターの相対的重要性を決定するために使用することができる。各皮膚パラメーターは医師が測定してグルコースモニター装置に入力してもよいし、このような装置で実施することもでき、メモリーに記憶させた測定値をアルゴリズムで使用して相関誤差を最小にする。

全関連皮膚パラメーターは可視～赤外波長で照射する光学的光源と、これらの波長に応答する検出器を使用して測定することができる。光源は目的に応じて任意の光源を使用することができ、例えばハロゲンランプ、レーザーダイオード、

レーザー又はLEDである。同様に、検出器は光源と組み合わせて使用され、適当な光源と併用するのに適した周知検出器、例えばフォトダイオード、ダイオードアレー又はCCDアレーから選択することができる。これらの2要素は、グルコースを測定するために使用されているもの等の非侵襲的光学モニター装置に一般に必要な要素であるので、皮膚パラメーターを測定することもできる。光源は光束を提供することにより該当領域を探索するために使用され、検出器は患者の皮膚との相互作用によって生じる光束を採取するために使用される。検出器に対する光源の配置は、測定プロトコルが吸光度であるか反射率／散乱であるかを決定する。当業者に自明の通り、多重光源及び検出器を使用してもこれらの測定を実施することができる。

光の透過及び採取を助長するために必要な場合には、例えばレンズ又は光ファイバー等の他の要素を組み込む。例えば、SMA接続により光源を光ファイバーに結合してもよいし、適当

なレンズを使用して組織に光源の焦点を合わせてもよい。レンズ及び／又は光ファイバーを含む光源は、皮膚への最適な光学結合のために皮膚と接続すること又は末端（例えば指、耳たぶ）を受容することが可能な囲いの内側に収容すると好ましい。

輻射源を患者組織と相互作用させ、反射光の最適採取に適した後方散乱ジオメトリに配置した光ファイバー又はレンズを使用して反射光の部分を検出する。輻射源の出力レベルは適当な電源を使用して制御可能である。

採取した光の強度は同一領域内で光を受容することが可能な検出器により検出される。検出器の例はCCD検出器や、その後の記録のためのPMT検出器のフォトダイオードである。CCD及びPMT検出器をモノクロメーターと併用すると、広帯域発光源の使用に応じてスペクトル内容を区別することができる。

皮膚を挟んで光源と反対側に光ファイバー又はレンズを配置することにより、同様に透過光を記録することができる。多重光源及び検出器を使用すると、その後の比較のために規定皮膚面積内の数個の不連続領域を探索することができる。

検出器から検出された反射及び／又は透過光強度は、例えば

コンピューターによるその後の処理に備えてデジタル形に変換される。その後、このデータを使用して皮膚パラメーターの吸収係数及び／又は散乱係数を計算する。

各皮膚パラメーターはその光学的性質に従って測定することができる。弾性等の皮膚パラメーターは脂肪、タンパク及び皮膚水分等の皮膚成分の光学測定から誘導することができる。メラニン、ヘモグロビン、ビリルビン、カロテノイド及び他の色素等の皮膚パラメーターは波長の関数としてそれらの吸光度により測定される。各皮膚パラメーターは波長依存性であるそれらの吸光係数により相互に区別される。各皮膚パラメーターの値は、吸光度を濃度、吸光係数及び光路長と関係付けたビアの法則により決定される。光路長は患者の身体の一部、例えば指又は耳たぶ等の末端の透過を測定すると最も簡単に決定できる。

本発明の校正及び分類方法は複数の皮膚パラメーターを用いることが好ましいが、本発明の方法及び装置で単一皮膚パラメーターを利用してもよいことは言うまでもない。

従って、本発明は非電離放射線を使用する生物学的な重要な化合物の i n v
i v o 非侵襲的検出に備えたヒト個体の校正及び分類方法を提供する。本発明により測定する生物学的に重

要な化合物としてはグルコースが好ましいが、他の生物学的に重要な化合物を測定し、本明細書に記載するように使用するデータを提供することもできる。1側面では、本発明は非電離放射線を使用して個体の皮膚を透過させる生物化合物の非侵襲的測定に備えて個体を校正する方法を提供する。この方法によると、非電離線の吸収、反射及び／又は透過へのメラニン又は他の色素（例えばヘモグロビン）の寄与を測定する。次いで、生物化合物のその後の非侵襲的測定を色素の寄与について補正する。

ヒト皮膚の角質及び表皮層に存在する色素であるメラニンは皮膚の透過性に影響する唯一の重要な構造皮膚色素である。皮膚メラニン含量の差により、「黒色」から「白色」までの広い範囲の肌色が生じる。

非電離放射線の吸収、反射及び／又は透過へのメラニンの寄与はメラニンの吸

収係数と散乱係数を測定することにより決定される。メラニンの吸収係数と散乱係数はメラニンの乱反射測定を使用してレミッタンススペクトロスコピーで測定することができる。

乱反射率測定は散乱係数と吸収係数に関する公知 Kubelka

-Munk 関係式に基づく。所与の波長でのこれらの2つの係数の比は、組織媒体に照射されて該媒体から検出される輻射源の反射率と透過率の関数である。

あるいは、周波数範囲測定を使用し、変調光源を組織に照射し、組織を伝播する光子密度波の直流及び交流成分と光源に対する検出信号の位相シフトを検出することによってメラニンの吸収を測定してもよい。その後、Sergio Fantini 著 "Quantitative Determination Of The Absorption Spectra Of Chromophores In Strongly Scattering Media: A Light-Emitting Diode Based Technique" に記載されているような検出変数から公知関係式を使用して吸収係数を計算する。

レミッタンススペクトロスコピーは確立されており、文献に記載されている。発光ダイオード(LED)を使用して周波数範囲測定を実施する方法として費用効果的であると予想される方法に関する論文は、Sergio Fantini 著 "Quantitative Determination Of

The Absorption Spectra Of Chromophores In Strongly Scattering Media: A Light-Emitting Diode Based Technique" に記載されている。

メラニンの光学的性質とメラニンの吸収係数及び散乱係数を得るためのレミッタンススペクトロスコピーの方法は従来記載されている(例えば "The Optics of Human Skin", Anderson, R. と Parrish, J. 刊; N. Kolli と A. Baqer, "Spectroscop

ic Characteristics of Human Melanin In Vivo” 及び “On the Assessment of Melanin in Human Skin In Vivo” 参照)。

例えば、本発明の校正及び補正方法は乱反射スペクトロスコピー (レミッタンススペクトロスコピーとしても知られる) を使用する。メラニンの吸収係数の測定は一般に 600 nm ~ 1000 nm の範囲の非電離放射線を使用して行われる。メラニンの吸光特徴はこの領域内で明確である。

メラニンを測定するために、輻射源は個々の該当スペクトル領域についてフィルターされたハロゲンランプの形態でもよいし、好ましい領域内で不連続波長で発光することが可能なレーザーダイオードの形態でもよい。輻射源は更に、好ましい領域内で不連続波長範囲で動作する LED の形態でもよい。

検出器から検出された反射及び／又は透過光強度は、例えばコンピューターによるその後の処理に備えてデジタル形態に変換される。このデータを使用して周知方法に従ってメラニンの吸収係数と散乱係数を計算する。

例えば、吸収係数と散乱係数の比は式： $[t(1+R^2-T^2)/2R] - 1$ により定義され、散乱係数は $1/D [K/S (K/s+2)] A^{-1/2} \coth A^{-1} t(1-R(K/S+1)/R [K/S (K/S+2)] A^{1/2}$ である。前記式中、 t は透過率、 S は散乱係数、 K は吸収係数、 R は反射率、 D は相互作用距離である。

S と K の値を決定するには 2 つの異なる測定 of 最小値が必要である。これらの 2 つの測定は反射率と透過率の測定でもよいし、2 つの異なる場所における反射率の測定でもよい。

次に、乱反射又は周波数範囲測定から得られる吸収係数と散

乱係数の計算値を使用して生物化合物のその後の測定を補正する。例えば、メラニンの吸収係数と散乱係数を使用すると、生物化合物を検出するために使用する他の波長における光の吸収及び散乱へのメラニンの寄与を計算することができる。メラニンの吸収係数と散乱係数を使用して所与の波長における光の吸収又は透

過へのメラニンの寄与を計算するための手段は当該技術分野で周知である。

上述のように、本発明の方法は他の皮膚パラメーターに関する非侵襲的測定の分類及び補正を含む。

光路長に関するパラメーターである皮膚厚みは光源と検出器による飛行時間型の測定を使用することにより決定することができる。光源からの短パルス光を該当皮膚領域（例えば末端）に照射し、検出器を反対側又は他の適当な場所に配置し、該当領域を通して到達する光を採取する。検出器強度値から到達光の時間プロフィールをプロットすることができる。前端における時間に対する強度曲線の傾きを計算し、光路の最小厚さを決定する。あるいは、吸収係数関係式は非電離放射線の通過距離に反比例するので、レミッタンススペクトロスコピーと周波数範囲測定を使用して皮膚厚みの寄与を検出することもできる。

肝臓や他の異常等の皮膚品質は空気と組織の間の屈折率の変化によるレミッタンス測定から決定することができる。屈折率の変化は異常を表し、正常な皮膚に対する乱反射率の増加又は減少から決定することができる。これはレミッタンススペクトロスコピーを使用して測定可能である。

該当領域における皮膚の水分は水の特徴的赤外吸収を測定することにより決定される。その後、皮膚領域における水の光学密度に基づいて水の量を計算する。該当皮膚領域における水和の程度に基づき、該当領域における血流量及び分析物の検出可能なレベルに相関する該領域の浸透性状態も決定できる。脂肪分も吸光度を使用して測定できる。タンパクは可視及び赤外光を使用する円二色性による円偏光を使用して測定することができる。右又は左の円偏光の優先的吸収に基づき、該当皮膚領域に存在する特定タンパクの量を測定できる。温度は水分や脂肪分等の他の皮膚パラメーターの赤外吸収を使用して測定することができる。水は特定波長で強い温度依存性吸光度をもつので、吸光度のピークは温度によりシフトする。吸光度のシフトを使用して該当皮膚領域の温度を決定することができる。

特定領域の皮膚品質はこの領域の光散乱性質を使用することにより測定する。光の散乱は一部は屈折率により測定される。

散乱は後方散乱を使用して検出することができ、光源から光を照射し、適当な位置に検出器を配置して反射光を採取する。皮膚領域の品質は、光が表面から散乱する特定角度を決定する。反射光の角度分布は皮膚領域が乱反射を示すか、正反射を示すかを決定する。

血流量又は血液速度は流動血球からのドップラー散乱を使用することにより測定される。血液速度は光の散乱から測定され、光源から特定周波数又は波長で光を提供し、血流を含む領域に侵入した反射光から周波数又は波長のシフトを測定することにより測定される。周波数シフトは移動中の血球により生じる。速度は周波数シフトから決定される。

毛包や皮脂腺の数等の他の皮膚パラメーターは、グルコースモニター装置の検出部のCCD素子を使用して該当皮膚領域を顕微鏡撮像することにより測定することもできるし、あるいは医師の診療室で実施することもできる。画像を捕獲し、画像処理を使用して単位面積当たりの毛包数を計数することにより毛包を計数することができる。皮脂腺は適当な色素で染色して同様に計数することができる。皮膚パラメーターとグルコースの測定を爪で実施する場合には、これらの2つの皮膚パラメーターは本発明の校正方法から省略されるとみなされる。爪は光学

的測定を実施するのに適した表面を提供するので、これらの測定を実施する領域として好ましい。

上述のように、皮膚パラメーターの補正係数は生物化合物の測定用アルゴリズムに組み込むことができる。

皮膚パラメーターの値は、外部計器を使用して表1に要約するような従来記載されている光学的方法を使用して医師が患者から測定するのが好ましい。その後、測定したパラメーターに設定した補正データを患者モニター装置のメモリーに記憶させる。

表 1

皮膚パラメーター	測定方法
メラニン	吸光度
ヘモグロビン	吸光度
ビリルビン	吸光度
カロテノイド	吸光度
厚み	飛行時間
水分	吸光度
脂肪分	吸光度
温度	吸光度と波長のシフト
品質	後方光散乱
血流量	光学的ドップラー速度測定
弾性	水和状態／タンパク及び脂肪分
毛包	光学的撮像及び計数
皮脂腺	光学的撮像及び計数
浸透性	水和状態
タンパク	吸光度／偏光
アミノ酸	吸光度

あるいは、選択された測定を実施するために必要なハードウェアを含むように設計された患者モニター装置で皮膚パラメーター測定値を採取してもよい。この態様は、患者の分析物測定の補正の必要に応じてこれらの測定値を患者／使用者が採取できるという利点がある。例えば、皮膚色素変化はメラニン含量に関連するので、使用者が1年の1期間に日に焼け、その分析物測定値（例えばグルコース）が冬季に得られた値と比較して変動していると予想される場合には、使用者は新しい測定をメラニンについて補正するように選択することができる。従って、使用者は例えば毎月もしくは毎週といった周期的に、又は実際の分析物モニターステップを実施する前に必要に応じてモニター装置を「再校正」することができる。本発明の患者モニター装置の別の態様は患者モニター装置に校正ボタンを配置し、使用者が各皮膚パラメーターの測定を実施し、直ぐに又は後で生物学的に重要な化合物を測定する時に使用できるようにメモリーに測定値を記憶させることができる（スキーム3）。

相関誤差を最小にするアルゴリズムは皮膚タイプ関数又は光学的修正関数を使用する。これらの関数はいずれもある程度の大きさに高めた皮膚パラメーターと、グルコースの測定の相関

誤差に及ぼす各個体皮膚パラメーターの役割の寄与に従って重みをつけた定数を組み込む。主パラメーターを数式で表すと、

$$\text{皮膚タイプ} = A(\text{メラニン})^{n_1} + B(\text{Hb})^{n_2} + C(\text{脂肪分})^{n_3} + D(\text{温度})^{n_4} + E(\text{水分})^{n_5} + \dots + K \quad 1$$

である。皮膚タイプ関数を使用して個体を皮膚種に分類する。皮膚種の数はいくとも100人以上の十分大きい集団でこれらの測定を行うことにより決定される。

分析物測定の相関誤差を最小にするために数種のアプローチを使用して皮膚パラメーターを組み込むことができる。皮膚パラメーター寄与を含む皮膚係数は、測定する分析物（例えばグルコース）の吸光度を波長の関数として加算することができる。これを数式で表す。

$$\text{グルコース} = \text{皮膚タイプ} [\text{吸光度}(\lambda)]$$

$$\text{グルコース} = \text{皮膚タイプ} [A(\lambda_1) + A(\lambda_2) + A(\lambda_3) + \dots + A(\lambda_n)] \quad 2 \& 3$$

相関誤差を最小にするために皮膚パラメーターを組み込む別法として、波長の関数として分析物の吸光度に皮膚パラメーターで重みをつけてもよい。（グルコースを例として使用して）これを簡単な数式で表す。

$$\text{グルコース} = A(\lambda_1) A' \beta_1 (\text{メラニン}) + A(\lambda_2) B \beta_2 (\text{Hb}) + \dots \quad 4$$

更に、第3の方法では特定波長の分析物の吸光度に2つの皮膚パラメーターの積で重みをつける。（同様にグルコースを例として使用して）簡単な数式で表す。

$$\text{グルコース} = A(\lambda_1) A' \beta_1 (\text{メラニン})^{n_1} \beta_2 (\text{Hb})^{n_2} + A(\lambda_1) A' \beta_1 (\text{メラニン})^{n_1} \beta_2 C(\text{脂肪分})^{n_3} + \dots$$

一般に、分析物測定値は皮膚パラメーターの任意の組み合わせ及び／又は順列を加算した多重波長における分析物吸光度の合計である。

下記ステップは本発明の方法の相関誤差最小化の反復アプローチを提供する。

- 1 各皮膚パラメーターの値を採取する。
- 2 皮膚パラメーターの大きさを相互に比較する。
- 3 各皮膚パラメーターの重み付け係数を選択する。
- 4 皮膚タイプ係数を計算する。
- 5 グルコースを計算する（式2）
- 6 光学グルコース値を血中グルコース参照値に相関させる。
- 7 統計的有意を満足するようにステップ6を繰り返す。
- 8 分散を計算する。
- 9 ステップ3を繰り返す。
- 10 ステップ8からの値を前の反復に比較する。
- 11 分散が前の反復よりも大きい場合には、分散を小さくするように重み付け係数を選択する。分散が前の反復よりも小さい場合には、分散の低下を持続するように重み付け係数を選択する。
- 12 相関誤差が予測可能な限度内になるまでステップ11を続ける。

更に、所定の変数の相関係数が設定されたら、乱反射又は周波数範囲測定以外の方法によりこれらの変数のレベルを検出することができる。例えばパルス超音波又はねじれ伸び率を使用して皮膚厚みを測定することができ、経皮水分減少又はインピーダンス測定を使用して皮膚水分を測定することができる。

本発明の方法の重要な特徴は、該当生物化合物の非侵襲的測定に先立ち、各対象で校正及び補正方法を使用することである。校正及び補正方法は測定の直前に実施するのが好ましい。更に、校正及び補正方法はその後の非侵襲的測定と同一皮膚領域で実施する。こうして、本発明の方法は対象間の変動のみなら

ず特定対象の経時変化も補償する。換言するならば、生物化合物の検出値は特定時点の所与の対象で正確である。

以上、好ましい態様に関して本発明を説明した。当業者は発明の真の範囲及び趣旨から離れずにこれらの態様を変更、代替及び変形できることを容易に理解しよう。

【図1】

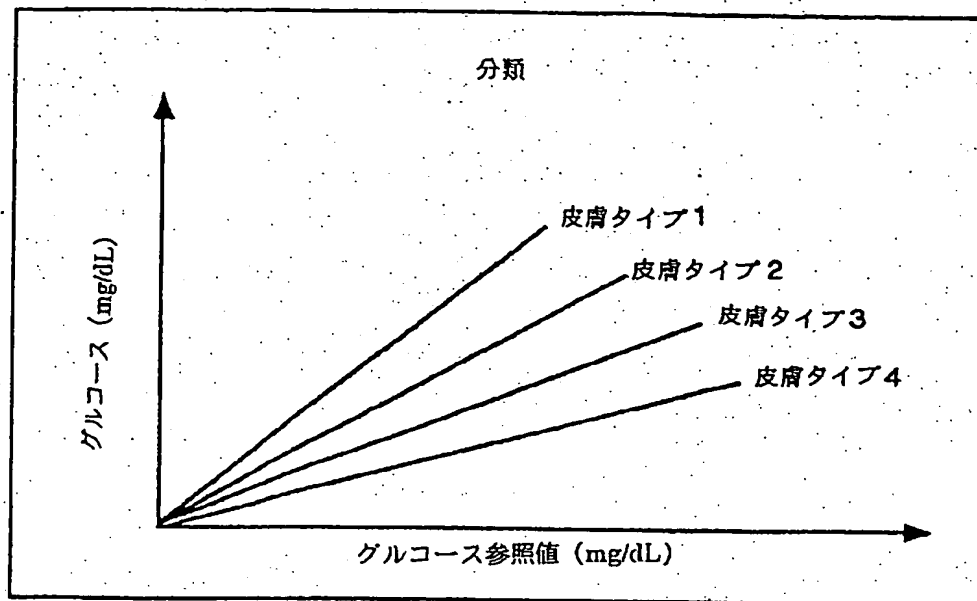


Figure 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61B5/103 A61B5/00		Intern. Appl. No. PCT/US 97/02824
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC.6 A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A A P,A	WO 93 00855 A (VIVASCAN CORPORATION) 21 January 1993 see page 1, line 5 - line 28 see page 2, line 27 - page 3, line 14 see page 11, line 1 - line 4 see page 12, line 14 - line 26 --- WO 95 06431 A (M.R.ROBINSON) 9 March 1995 see page 1, line 1 - page 3, line 21 see page 7, line 22 - page 10, line 2 see page 12, line 1 - page 13, line 13 see page 31, line 7 - page 32, line 21 see page 42, line 10 - page 44, line 23 --- DE 195 12 478 A (P.BERNREUTER) 14 March 1996 see page 2, line 3 - line 34 see page 4, line 12 - line 32 -----	1,2,4-6 10-12 1-10 1,2,4, 11,12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 June 1997		Date of mailing of the international search report 11.07.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 3313 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 631 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Geffen, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 97/02824

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9300855 A	21-01-93	AU 2223492 A CA 2112577 A EP 0597878 A JP 7501230 T	11-02-93 21-01-93 25-05-94 09-02-95
WO 9506431 A	09-03-95	AU 7828694 A CA 2174719 A EP 0683641 A	22-03-95 09-03-95 29-11-95
DE 19512478 A	14-03-96	WO 9611623 A EP 0752827 A	25-04-96 15-01-97

フロントページの続き

- (72)発明者 シャイン、エリック・ビー
アメリカ合衆国、イリノイ・60022、グレン
コー、グローブ・ストリート・459
- (72)発明者 スカピラ、トーマス・ジー
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53104、
ブリストル、ワンハンドレッド・アンド・
セブンス・ストリート・21616